

5 Diskussion

5.1 Einleitung

Mit 600 Hochdosischemotherapiezyklen konnten ein großes Patientenkollektiv für diese Promotionsarbeit in die Untersuchung einbezogen und wertvolle Erkenntnisse über das Auftreten von infektiösen Komplikationen innerhalb von 30 Tagen nach Hochdosischemotherapie mit anschließender peripherer autologer Stammzelltransplantation gewonnen werden. Verglichen mit von anderen Autoren publizierten Daten unterscheidet sich diese Dissertation durch die wesentlich größere Anzahl an untersuchten Hochdosischemotherapiezyklen und die Fokussierung auf Hochdosischemotherapien mit konsekutiver Transplantation von autologen Stammzellen.

Wie bereits in der Einleitung ausgeführt bestehen relevante Unterschiede zwischen autologer Knochenmark- und Stammzelltransplantation; der wichtigste liegt im schnelleren Verlauf der hämatopoetischen Rekonstitution nach autologer peripherer Stammzelltransplantation [7, 34]. Dadurch wurde die autologe Knochenmarktransplantation zugunsten der peripheren Stammzelltransplantation zunehmend verlassen, was sich an den Daten der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) zeigt: 2000 wurden 96% aller autologen Transplantationen mit peripheren Stammzellen durchgeführt [29].

Angesichts dieses Verhältnisses erscheinen separate Analysen wie in dieser Dissertation sinnvoll, um z.B. Differenzen zu infektiösen Komplikationen nach autologer Knochenmarktransplantation, wie sie MOSSAD et al. [60] an 219 Patienten beschrieben, aufzuzeigen. Verlässlichere Daten sind auch im Vergleich zu TOOR et al. [86] zu erwarten, die 107 Hochdosischemotherapiezyklen mit autologer Knochenmark- oder Stammzelltransplantation (aber ohne Differenzierung derselben) untersuchten. Wenig hilfreich ist außerdem eine Studie von KRÜGER et al. [46], die zwar eine relativ große Patientengruppe mit 407 Fällen beschrieben, sich jedoch aufgrund ihrer Zusammensetzung aus sowohl allogenen wie auch autologen Knochenmark- und Stammzelltransplantationen als sehr inhomogen präsentierte.

Andere Publikationen stützen sich auf wesentlich geringere Patientenzahlen (z.B. KOLBE et al. mit 66 Patienten [45], AUNER et al. mit 114 Patienten [3], REICH et al. mit 117 Patienten [68], SALAZAR et al. mit 126 Patienten [70] oder OFFIDANI et al. mit 150 Patienten [64]), weisen einige Probleme auf (z.B. starkes Überwiegen von Mammakarzinomen) und beschreiben meist nur Inzidenzen der Infektionen ohne Analyse möglicher Einflussfaktoren.

Für die Charakteristiken der behandelten Patienten wie Alters- und Geschlechtsverteilung, Diagnosen, Anzahl der Mehrfach-Hochdosischemotherapien und Konditionierungsschemata der hier untersuchten 600 Hochdosischemotherapiezyklen fanden sich in den Patientenkollektiven anderer Publikationen [3, 45, 64, 68, 86, 91] vergleichbare Daten.

Die zunehmende Bedeutung der autologen Stammzelltransplantation kann auch anhand der hier untersuchten Hochdosischemotherapiezyklen nachvollzogen werden. Von 1993 bis 1998 kam es zu einer stetigen Zunahme der Fallzahlen, die mit den Daten der European Blood and Marrow Transplantation Registry korreliert [27, 28, 29, 87].

Der Rückgang der Fallzahlen von 1998 bis 2001 wurde in dieser Untersuchung nicht mehr erfasst, er kann mit den überwiegend negativen Ergebnissen vergleichender Therapiestudien bei Patientinnen mit Mammakarzinom und der seit 2000 fast vollständig eingestellten Transplantationsaktivität für diese Indikation erklärt werden. Nach den neuesten vorliegenden Daten wurden die Fallzahlen von 1998 wieder erreicht, wobei für die Kompensation hauptsächlich die zunehmende Indikationsstellung bei Patienten mit Multiplem Myelom verantwortlich ist [51].

In dieser Untersuchung wurden 46,5% aller Hochdosischemotherapiezyklen bei der Diagnose Non-Hodgkin-Lymphom oder Multiples Myelom durchgeführt, aktuell sind dies die beiden Erkrankungsgruppen mit dem größten Anteil an den durchgeführten Hochdosischemotherapien [30, 31]. Mit 24,0% aller Zyklen sind Mammakarzinome aus heutiger Sicht überrepräsentiert.

5.2 Univariate Analyse

Die Analyse der frühen infektiösen Komplikationen nach Hochdosischemotherapie ergab erstmals valide determinierende Faktoren für die Entwicklung dokumentierter Infektionen.

In der univariaten Analyse stellten sich folgende signifikante Risikofaktoren heraus, die mit einer erhöhten Inzidenz für das Auftreten klinisch und/oder mikrobiologisch dokumentierter Infektionen einhergingen:

- Diagnose: solide Tumoren < Lymphome/Multiples Myelom < Leukämien
- Alter: höheres Risiko mit zunehmendem Alter
- Geschlecht: weiblich < männlich
- Positivpurgung: im Vergleich zu ungepurgten Stammzellen

5.2.1 Diagnose

Damit konnten in diesem größeren Patientenkollektiv Daten bestätigt werden, die in zwei früheren Publikationen [77, 78] meiner Arbeitsgruppe die Assoziation der Diagnose zum Auftreten dokumentierter Infektionen zeigen konnte: die zwei Gruppen (maligne Lymphome und Mammakarzinome) mit jeweils 50 untersuchten Hochdosischemotherapiezyklen unterschieden sich signifikant in der Rate dokumentierter Infektionen (30,0% zu 4,0%). Ebenfalls fanden CHANDRASEKAR et al. [13] bei 105 Frauen mit Mammakarzinom und Hochdosischemotherapie eine geringe Rate mikrobiologisch dokumentierter Infektionen von unter 10%.

Die erhöhte Inzidenz dokumentierter Infektionen nach Hochdosischemotherapie bei hämatologischen Neoplasien im Vergleich zu soliden Tumoren konnte später von anderen Autoren bestätigt werden [18, 21]. In anderen Studien mit deutlich geringerer Patientenzahl als in unserer Analyse fand sich jedoch kein Unterschied [3, 68].

5.2.2 Alter und Geschlecht

Das höhere Infektionsrisiko für Patienten im Alter über 60 Jahre erhält durch die Anwendung der Hochdosischemotherapie bei der Erstbehandlung des Multiplen Myeloms als Standardtherapie zunehmende Relevanz. Die signifikant geringere Infektionsrate bei Frauen ist in der Tatsache begründet, dass Hochdosischemotherapiezyklen bei Frauen häufiger bei soliden Tumoren (Mammakarzinom) durchgeführt wurden als bei Männern, in der multivariaten Analyse stellt sich das Geschlecht nicht mehr als signifikanter Parameter dar.

5.2.3 Purgung

Andere Autoren berichten ebenfalls über eine höhere Inzidenz für Infektionen nach Einsatz gepurgter Stammzellen [15, 59]. CRIPPA et al. [15] beschrieben an insgesamt 305 Patienten (davon 10,5% Patienten mit selektierten Stammzellen) eine signifikant höhere Infektionsrate für virale und bakterielle Infektionen (aber nicht für Pilzinfektionen) bei Patienten, die gepurgte CD34+-Zellen erhielten.

5.3 *Multivarianzanalyse*

Folgende Parameter zeigten sich erstmals in der Multivarianzanalyse als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung dokumentierter Infektionen:

- Diagnose: solide Tumoren < Lymphome/Multiples Myelom < Leukämien
- Alter: höheres Risiko mit zunehmendem Alter
- Anzahl der retransplantierten Stammzellen

Obwohl über 2×10^6 CD34+-Zellen für eine Hochdosischemotherapie als ausreichend angesehen werden, liegt das Optimum für eine möglichst kurze Zytopeniedauer bei über 5×10^6 retransfundierte CD34+-Zellen [80]. Dies war hier bei 32,8 % der Zyklen der Fall ohne einen signifikanten Unterschied in den drei Untergruppen.

Es gibt nur wenige weitere Publikationen zu Infektionen nach Hochdosischemotherapie mit Multivarianzanalysen.

In allen diesen Publikationen beträgt die Patientenfallzahl weniger als die Hälfte der Fallzahlen dieser Analyse. KETTERER et al. [42] konnten keine signifikanten Risikofaktoren für dokumentierte Infektionen finden. Die Neutropeniedauer war bei SEROPIAN et al. [71] der einzige Risikofaktor für die Entwicklung einer Infektion und weiterhin die Anzahl der retransfundierte CD34+-Zellen ein Risikofaktor für das Auftreten einer Bakteriämie. AUNER et al. [4] untersuchten 144 Patienten mit NHL, M. Hodgkin und Multiplem Myelom und konnte in der univariaten Analyse und Multivarianzanalyse keine signifikanten prädiktiven Faktoren für die Entwicklung von dokumentierten Infektionen identifizieren. Lediglich Positivpurgung in der univariaten Analyse und Ganzkörperbestrahlung in sowohl der univariaten als auch multivariaten Analyse erwiesen sich als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung von Fieber. OFFIDANI et al. [64] fanden in ihrer Multivarianzanalyse als Risikofaktoren für die Entwicklung von Infektionen schwere Mukositis und Dauer der schweren Neutropenie ($\leq 100/\mu\text{l}$). Der Grund für den bisher fehlenden Nachweis von Risikofaktoren - mit der Ausnahme von OFFIDANI et al. [64] und SEROPIAN et al. [71] - könnte in der, verglichen mit der hier vorliegenden Dissertation, wesentlich geringeren Patientenanzahl der publizierten Studien liegen.

5.4 Einfluss der Grunderkrankung

Sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse stellte sich die Art der Grunderkrankung als Risikofaktor für den Nachweis von dokumentierten Infektionen in den ersten 30 Tagen nach Transplantation heraus. Infektionen konnten bei Leukämien in 46,3%, bei Lymphomen/Multiples Myelom in 34,5% und bei soliden Tumoren in 18,8% aller Zyklen nachgewiesen werden. Zu dieser signifikanten Differenz könnte auch der signifikante Unterschied im Altersmedian in diesen drei Untergruppen beitragen, da ja auch höheres Alter als Risikofaktor in der Uni- und Multivarianzanalyse als Risikofaktor identifiziert werden konnte. Gleiches gilt möglicherweise auch für die Geschlechterverteilung: weibliche Patienten (mit

geringerem Risiko für Infektionen nach univariater Analyse) stellen einen Anteil von 68,3% in der Gruppe der soliden Tumoren.

Die Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen erhielten signifikant mehr Chemotherapien vor Einsatz der Hochdosischemotherapie als Patienten mit soliden Tumoren, dies scheint aber nach der univariaten Analyse keinen Einfluss auf die Infektionsraten zu haben, wie dies auch von TOOR et al. [86] und OFFIDANI et al. [64] beschrieben wurde.

Es ist naheliegend, bei Patienten mit soliden Tumoren von einer im Vergleich zu Patienten mit hämatologischen Neoplasien besseren Immunkompetenz auszugehen.

5.5 Neutropeniephase

Die Phase der Neutropenie wird übereinstimmend als der Zeitraum mit der höchsten Infektionsgefahr angesehen [24]. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass sich sowohl die Leuko- als auch Neutropeniedauer im Median in den drei Untergruppen in dieser Untersuchung nicht signifikant unterschieden. Genauso gab es keinen signifikanten Unterschied in der Rate der Zyklen, bei denen die Neutropeniephase $\leq 1000/\mu\text{l}$ länger als neun Tage anhielt.

Auch die Anzahl der retransfundierte Stammzellen wies keinen signifikanten Unterschied in den drei Untergruppen auf.

5.6 Antimikrobielle Prophylaxe

Zur Reduktion von Infektionen in der Neutropeniephase erhielten die Patienten in unterschiedlichem Ausmaß Medikamente zur antimikrobiellen Prophylaxe. Bei allen 600 Zyklen wurden Antibiotika (Chinolone bzw. Trimethoprim-Sulfamethoxazol) zur selektiven Darmdekontamination eingesetzt. Auch Antimykotika wie Itraconazol (in 20,2% der Zyklen) oder Fluconazol (in 54,0% der Zyklen) kamen zum Einsatz. In der univariaten Analyse zeigte sich, dass keine der eingesetzten Antiinfektiva zu einer Verminderung der Infektionsrate führten. Hier stellt sich die Frage, inwieweit sich eine routinemäßige Prophylaxe gegen Pilze und Viren rechtfertigen lässt, da die Rate invasiver mykotischer Infektionen (sieben Aspergilluspneumonien, einmal *Candida krusei* in einer Blutkultur und einmal *Aspergillus fumigatus* in einer BAL, entspricht 1,5% von 600 Zyklen) und viraler Infektionen (zwei Nachweise von CMV in der Blutkultur, eine CMV-Pneumonie und -Enzephalitis und einmal Herpes zoster, entspricht 0,8%) insgesamt sehr gering war. Darüber hinaus ist die üblicherweise durchgeführte antivirale Prophylaxe nicht gegen CMV gerichtet.

Unterstützt wird diese Überlegung von AUNER et al. [4]: sie konnten bei 144 untersuchten Hochdosischemotherapien keine invasive Pilzinfektion nachweisen, obwohl seit 2002 in ihrer

Einrichtung keine systemische antimykotische Prophylaxe mehr durchgeführt wurde. Gegen das Argument, dass eventuell invasive Pilzinfektionen undiagnostiziert geblieben sein könnten, spricht die niedrige Sterberate: invasive mykotische Infektionen während der Neutropeniephase bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen zeichnen sich durch ein vergleichsweise geringes Ansprechen auf die antimykotische Therapie und eine hohe Mortalitätsrate aus.

Die hier aufgetretene sehr geringe Rate nichtbakterieller Infektionen bestätigt auch die Ergebnisse anderer Untersuchungen [4, 42, 45, 64, 86, 91] und beweist einmal mehr, dass sich das Erregerspektrum nach autologen Transplantationen von dem nach allogenen Transplantationen unterscheidet [46].

Auch die selektive Darmdekontamination mit ihren nicht unerheblichen Kosten und der Gefahr der Resistenzentwicklung sollte überdacht werden; AUNER et al. [4] konnten ebenfalls keine geringere Infektionsrate durch die Dekontamination des Darmes feststellen. Eine kleine prospektive Studie mit 23 hämatologischen Patienten wurde von YEH et al. [91] durchgeführt: der Verzicht auf jegliche antimikrobielle Prophylaxe im Rahmen der Hochdosischemotherapie führte zu keiner invasiven Pilzinfektion oder einem infektionsbedingten Tod. Interessant ist in diesem Zusammenhang die geringe Rate grampositiver Bakteriämien (8,7%).

Diese Daten legen es nahe, die antimikrobielle Prophylaxe bei Hochdosischemotherapien mit nachfolgender autologer peripherer hämatopoetischer Stammzelltransplantation zu überdenken.

5.7 Neutropenisches Fieber

In 80,5% aller untersuchten Zyklen trat in der Phase der Neutropenie ($\leq 1000/\mu\text{l}$) Fieber auf. Bei 36,0% der Zyklen mit Auftritt neutropenischen Fiebers konnte eine Infektion klinisch und/oder mikrobiologisch nachgewiesen werden. Diese Raten stehen im Einklang mit den Daten der meisten anderen Publikationen, in denen fieberhafte Neutropeniephasen in bis zu 100% der Zyklen beschrieben wurden [3, 42, 45, 63, 70, 91]; es wurden aber mit 35-75% auch geringere Inzidenzen angegeben [60, 68, 71].

Auf die antibiotische Erstlinientherapie entfieberten die Patienten in insgesamt 54,2% der Zyklen, wobei in 79,5% der Zyklen noch eine Neutropenie $\leq 1000/\mu\text{l}$ vorlag. Diese Ergebnisse verdeutlichen noch einmal, dass die Patienten, die sich einer Hochdosischemotherapie unterziehen müssen, zwar sehr oft Fieber entwickeln, dieses Fieber in zwei Drittel der Fälle aber nicht auf eine Infektion zurückzuführen ist.

Daraus lässt sich auch der signifikante Unterschied zwischen Zyklen mit Fieber unklarer Genese (FUO) und dokumentierten Infektionen im Ansprechen auf die antibiotische Erstlinientherapie erklären: bei FUO entfieberten 64,7%, bei dokumentierten Infektionen nur 35,6% der Patienten; vergleichbare Ergebnisse liefern auch REICH et al. [68] mit 65% bzw. 30,6% und AUNER et al. [3] mit 73% bzw. 40%. Das signifikant bessere Ansprechen auf die Erstlinientherapie bei neutropenischem Fieber bei den Zyklen mit soliden Tumoren (61,4%; gegenüber 52,6% bzw. 49,2% bei den Zyklen mit Leukämien bzw. Lymphomen/Multiples Myelom) lässt sich wohl auf die signifikant geringere Rate dokumentierter Infektionen in dieser Untergruppe zurückführen.

Interessanterweise unterscheidet sich die Rate der Hochdosischemotherapiezyklen mit neutropenischem Fieber in den drei Untergruppen nicht signifikant, obwohl bei der Rate der dokumentierten Infektionen der Unterschied signifikant ist. Es ist allgemein bekannt, dass dokumentierte Infektionen im Vergleich zu FUO bei neutropenischen Patienten mit einer höheren Komplikationsrate und Mortalität einhergehen.

Die größere Anzahl der Chemotherapien vor der Hochdosischemotherapie oder der Einsatz der Ganzkörperbestrahlung bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen könnten theoretisch Gründe für die höhere Infektionsrate in dieser Gruppe darstellen. Die Daten dieser Dissertation können dies bezüglich der Ganzkörperbestrahlung nicht bestätigen.

Eine längere Neutropeniedauer in der Gruppe der hämatologischen Grunderkrankungen war ebenfalls als möglicher Beitrag zu den unterschiedlichen Infektionsraten vermutet worden [68, 71, 77], genauso wie eine substantiellere Vorschädigung des Knochenmarks (und damit eine höhere Infektionsgefahr durch ausgeprägtere Neutropeniephasen). MARTIN et al. [53] beobachteten an Patientinnen mit Mammakarzinom trotz niedrigerer retransfundierter CD34+-Stammzellzahl eine schnellere hämatopoetische Rekonstitution als bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen. In der vorliegenden Untersuchung fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Leuko- und Neutropeniedauer in den drei Untergruppen.

5.8 Infektionen

Eine Infektion konnte in nur 13,5% der Fälle mit neutropenischem Fieber klinisch dokumentiert werden. Ähnlich geringe Raten mit 6,4% bis 19,6% stammen auch von anderen Autoren [3, 4, 64, 68, 91].

Die Mehrzahl der Infektionen betrafen den Respirations- (48,0%) und Gastrointestinaltrakt (40,0%). Dabei überwogen Infektionen wie Broncho- bzw. Lobärpneumonien und Sinusitiden

(63,9% aller respiratorischen Infektionen) und Enteritiden mit Diarrhoe und pathologischem Erregernachweis (83,3% aller gastrointestinalen Infektionen). Schwerere Infektionen wie atypische Pneumonien (36,1% aller respiratorischen Infektionen), Abszesse oder Enzephalitiden waren seltener. ZVK-assoziierte Infektionen wurden selten (8,0% aller dokumentierten Infektionen) dokumentiert. Diese Rate liegt im Bereich der publizierten Daten, ist aber eher gering (OFFIDANI et al. [64], 6%; TOOR et al. [86], 36,5%).

Mikrobiologisch dokumentierte Infektionen waren häufiger als klinisch dokumentierte Infektionen: in 31,7% der Fälle mit neutropenischem Fieber konnte mindestens ein Erreger nachgewiesen werden. Auch diese Daten liegen im Bereich der publizierten Raten von 29,0% bis 35,2% [3, 4, 42, 64, 68, 71].

Mit 88,9% (bezogen auf die Zyklen mit mindestens einer mikrobiologisch dokumentierten Infektion) stellten Bakteriämien die häufigste Form der mikrobiologisch dokumentierten Infektionen dar. Dieser hohe Prozentsatz konnte auch von anderen Autoren bestätigt werden [3, 4, 42, 45, 64, 68].

5.8.1 Erregerspektrum

Das bakterielle Erregerspektrum bei neutropenischen Patienten umfasst grampositive Kokken, gramnegative Aerobier und eher selten Anaerobier (vor allem *Clostridium difficile*). Unter den grampositiven Bakterien sind koagulasenegative Staphylokokken, *Staphylococcus aureus*, Streptokokken, Enterokokken und Corynebakterien am häufigsten anzutreffen. Bei den gramnegativen Bakterien überwiegen *Escherichia coli*, Klebsiellen und *Pseudomonas aeruginosa*; eher selten sind Enterobacter-, Proteus-, Salmonella-, Acinetobacter- und Citrobacter-Spezies, *Haemophilus influenzae* und *Stenotrophomonas maltophilia*. Zu den selten nachgewiesenen Anaerobiern gehören Spezies von *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium* und *Propionibacterium* [50, 67]. An dieser Stelle sei nochmals auf die international verwendeten Definitionen für mikrobiologisch dokumentierte Infektionen verwiesen, die in dieser Arbeit verwendet wurden (siehe unter Definitionen in Abschnitt 3.4).

Das oben genannte Spektrum stellt sich sowohl für die grampositiven als auch für die gramnegativen Bakterien auch in dieser Untersuchung dar. 77,8% der grampositiven Bakterien gehörten zur Gruppe der Staphylokokken und Streptokokken und weitere 15,2% waren aus dem Stuhl isolierte Clostridien. Corynebakterien konnten in 3,3% der Fälle nachgewiesen werden und

weitere grampositive Bakterien waren lediglich je einmal *Listeria monocytogenes* und *Bacillus lentus*.

Den Hauptanteil der gramnegativen Bakterien machten *Pseudomonaden* (40,9%), *Escherichia coli* (18,2%), *Klebsiellen* (13,6%) und *Acinetobacter* (13,6%) aus, noch je einmal konnten *Proteus vulgaris*, *Serratia liquefaciens* und *Enterobacter cloacae* nachgewiesen werden.

Grampositive Bakterien dominierten: 88,0% aller nachgewiesenen Bakterien waren grampositiv und grampositive Bakteriämien machten 82,0% aller mikrobiologisch dokumentierten Infektionen aus. Diese Daten stimmen mit den Angaben einer Vielzahl an Autoren überein [3, 42, 45, 63, 68, 70].

Die Dominanz grampositiver Bakterien lässt sich wahrscheinlich auf die durch die Hochdosischemotherapie bedingte Mukositis sowie den Einsatz von zentralen Venenkathetern zurückführen. RUESCHER et al. [69] beschrieben, dass die Störung der mukosalen Integrität eine bedeutende Eintrittspforte für Streptokokkeninfektionen darstellt und HERWALDT et al. [37] konnten nachweisen, dass in Blutkulturen isolierte koagulasenegative Staphylokokken ihren Ursprung häufig im Gastrointestinaltrakt haben. Da in dieser Untersuchung 71,6% aller isolierten grampositiven Bakterien entweder koagulasenegative Staphylokokken oder Streptokokken waren, stellt die Verringerung der Mukositis einen wesentlichen Aspekt dar, um Infektionen in der Neutropeniephase zu minimieren. Der Einsatz antibiotikaimprägnierter zentraler Venenkatheter [17] könnte die Rate der ZVK-Infektionen verringern.

In den Varianzanalysen anhand der Daten dieser Dissertation zeigte sich, dass die bisher durchgeführten antimikrobiellen Prophylaxen keinen signifikanten Einfluss auf die Infektionsraten hatten. In Anbetracht der in dieser Untersuchung identifizierten Risikofaktoren für das Auftreten einer Infektion wird eine antimikrobielle Prophylaxe, wenn überhaupt, nur bei Patienten mit einer erhöhten Infektionswahrscheinlichkeit (hämatologische Grunderkrankung und/oder höheres Lebensalter und/oder $CD34^{+}$ -Zellzahl $< 5 \times 10^6/\text{kgKG}$) von potentielltem Nutzen sein. Verlässliche Aussagen hierüber würden sich allerdings nur anhand prospektiver randomisierter Studien treffen lassen.

5.8.2 Nichtbakterielle Infektionen

In dieser Untersuchung konnte die geringe Inzidenz fungaler und viraler Infektionen in der frühen Transplantationsphase bestätigt werden [3, 4, 13, 42, 45, 64, 71, 86, 91].

Nur 2,6% aller nachgewiesenen Erreger waren keine Bakterien, dies betraf nur Patienten mit hämatologischen Neoplasien. Obwohl dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war, unterstreicht er doch die Tatsache, dass Patienten mit soliden Tumoren bezüglich infektiöser Komplikationen zu einer Gruppe mit geringerem Risiko gehören. Das geringere Risiko wird auch durch den signifikant geringeren systemischen Antimykotika-Einsatz im Infektionsverlauf bei diesen Patienten verdeutlicht.

Virale Infektionen bilden einen Hauptgrund der Morbidität bei Patienten mit allogenen Knochenmarktransplantationen. Wie bereits postuliert [10], ist die Rate viraler Infektionen bei autologen Stammzelltransplantationen geringer, so auch in dieser Untersuchung. Lediglich in zwei von 600 Zyklen (0,3%) trat eine CMV-Infektion und in einem Fall (0,2%) ein Herpes zoster auf. Diese Ergebnisse korrelieren auch mit anderen Publikationen [8, 40, 42, 59], so dass davon ausgegangen werden kann, dass in der Frühphase nach Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation die Morbidität durch virale Infektionen sehr gering ist. Allerdings beschrieben CRIPPA et al. [15] und MIYAMOTO et al. [59] eine höhere Inzidenz beim Einsatz gepurgter Stammzellen aufgrund der Depletion reifer T-Zellen. Die geringe Rate viraler Infektionen in der vorliegenden Analyse könnte auch mit der Beschränkung des Untersuchungszeitraums auf die ersten 30 Tage nach der Transplantation zusammenhängen. In der Untersuchung von CRIPPA et al. [15] lag der Median für die Diagnose viraler Infektionen bei 32 Tagen nach Transplantation für Patienten mit unselektierten CD34+-Stammzellen und KETTERER et al. [42] beschrieben den medianen Beginn einer Varizellen-Zoster-Virus-Infektion mit sieben Monaten nach Transplantation.

5.8.3 Schwere Infektionen

Passend zu den bisherigen Ergebnissen (hohe Rate von FUO, eher unkomplizierte klinisch dokumentierte Infektionen, überwiegender Nachweis von koagulasenegativen Staphylokokken sowie Streptokokken und sehr geringe Inzidenz nichtbakterieller Infektionen) waren schwere Krankheitsverläufe im Sinne einer Sepsis bzw. eines septischen Schocks selten.

Auch die Mortalität war mit 1,0% niedrig und lag im Bereich der Daten (0%-5,9%) anderer Autoren [3, 4, 13, 42, 45, 64, 68, 71, 89, 91], wobei die infektionsbedingte Mortalität 0,7% betrug.

Bei Vorliegen einer schweren Infektion war das Outcome deutlich schlechter, so starben zwei von drei Patienten im septischen Schock. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich schwerer Infektionen bzw. Tod in den drei Untergruppen feststellen, es zeigte sich

jedoch wiederum ein Trend dahingehend, dass Patienten mit soliden Tumoren eine Niedrigrisikogruppe darstellen.

5.9 Ausblick

Die Ergebnisse dieser Untersuchung legen den Schluss nahe, dass für die meisten Patienten eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation ein - in Bezug auf in den ersten 30 Tagen auftretende Infektionen - sicheres Verfahren ist. Zwar ist die Inzidenz febriler Neutropeniephasen hoch, dokumentierte Infektionen sind aber deutlich seltener und diese lassen sich zumeist gut beherrschen.

Patienten mit deutlich erhöhtem Risiko für Infektionen wie Patienten mit Leukämien, erhöhtem Lebensalter oder vergleichsweise geringer CD34+-Stammzellmenge könnten eventuell von einer intensivierten antimikrobiellen Prophylaxe profitieren, während für alle anderen Patienten eine Reduktion bzw. Aufgabe der Prophylaxe oder eine Änderung des Transplantationsablaufs bis hin zu einer frühzeitigen ambulanten Behandlung denkbar wäre. Die Raten für eine stationäre Wiederaufnahme bei Entlassung am Tag der Stammzelltransplantation wird für ausgewählte Patienten international mit 25-35% angegeben [13, 36, 57, 71].

Diese Fragestellungen müssten allerdings in randomisierten prospektiven Studien aufgrund der hier vorgelegten Daten validiert werden.